UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. F. BAMATTER

Directeur de thèse: Dr R. Martin Du Pan

A propos d'un cas de réticulose histiomonocytaire disséminée non lipidique à issue fatale

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

John PETRUCCI

de

Bronx (New York, Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2528

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552305_0087

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. F. BAMATTER

Directeur de thèse: Dr R. Martin Du Pan

A propos d'un cas de réticulose histiomonocytaire disséminée non lipidique à issue fatale

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

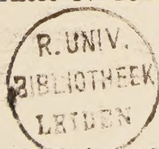
par

John PETRUCCI

de

Bronx (New York, Etats-Unis d'Amérique)

Thèse No 2528



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur F. Bamatter, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 décembre 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2528

Que Monsieur le Professeur F. Bamatter veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nos remerciements les plus sincères vont au Docteur Raymond Martin-du-Pan, privat-docent à la Faculté de Médecine de Genève, dont l'autorité et le dévouement étaient notre guide le plus sûr, au Professeur Erwin Rutishauser, de l'Institut de pathologie de Genève pour sa permission de publier le compte-rendu d'autopsie, au Professeur William C. Deamer de l'« University of California Medical Center » et au Dr J. T. Diaz de la « Clinica Anglo-Americana de Peru » qui ont bien voulu nous communiquer leurs observations cliniques.

A ma mère et mon frère.

I N T R O D U C T I O N

La réticulose histiomonocytaire non lipidique à évolution fatale des jeunes enfants est généralement désignée par le nom de maladie de Letterer-Siwe.

Le cas que nous avons l'intention de rapporter, bien que ne correspondant pas exactement à la description classique de la maladie, présente cependant le même processus pathologique de base et lui est similaire à plus d'un égard, de sorte qu'à un certain moment de son évolution on avait posé le diagnostic de Letterer-Siwe.

Nous avons donc l'intention de décrire la maladie en nous basant sur la littérature publiée à ce sujet, de décrire notre cas, et de montrer les similarités et les différences entre les deux.

Dans la discussion qui s'ensuivra, nous tacherons de dégager les tendances nouvelles des publications les plus récentes.

Nous n'avons pas la prétention d'apporter une contribution marquante à la question des réticuloses histiomonocytaires; nous désirons simplement verser au dossier de ce sujet une observation clinique nouvelle.

H I S T O R I Q U E

La maladie de Letterer-Siwe, connue aussi sous les noms de réticulo-endothéliose non lipidique disséminée, réticulose aleucémique ou réticulose histio-monocytaire, a été décrite pour la première fois par LETTERER en 1924 (21). Il est cependant intéressant de savoir que les premiers cas ont probablement été rapportés par BORISSOWA en 1903 (6). Ils furent alors considérés comme les stades précoces de l'anémie splénique. C'est SIWE (29) qui en 1933 a groupé l'ensemble des cas connus, sous une entité anatomo-pathologique distincte et en a défini les caractéristiques:

a. Splénomégale et hépatomégalie

b. Tendance à la diathèse hémorragique, particulièrement pétéchies et purpura

c. Lymphadénopathies généralisées peu prononcées

d. Anémie progressive

e. Maladie sans caractère familial ou héréditaire touchant exclusivement des nourrissons et des jeunes enfants

f. Evolution fatale; durée de la maladie: quelques semaines à plusieurs années

g. Tumeurs osseuses localisées

h. Hyperplasée réticulo-endothéliale généralisée avec des proliférations humorales focales particulièrement dans la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, le thymus, la peau et la moëlle osseuse. Fréquemment tendance hémorragique; pas de dépôts lipidiques.

ABT et DENENHOLZ (1) ont proposé en 1936 le terme de "maladie de Letterer-Siwe". Depuis, certains auteurs parlent aussi de "maladie de Abt-Letterer-Siwe".

DESCRIPTION DE LA MALADIE

La maladie de Letterer-Siwe est définie classiquement comme une réticulo-endothéliose non lipidique disséminée à évolution aiguë et fatale. Bien que l'on ne la rencontre généralement que chez les enfants, DENNIS et ROSAHN (15), DALE et collaborateurs (14) et CAZAL (10), entre autres, ont décrit des processus cliniques et pathologiques identiques chez des adultes. L'affection n'est ni familiale, ni héréditaire et frappe sans distinction de la race et du sexe. BIERMAN et collaborateurs (5) ont cependant rapporté un cas d'atteinte simultanée de jumeaux univitellins chez lesquels le diagnostic ne laissait pas de doute.

Etiologie (2, 3, 10, 19, 20, 32)

L'étiologie est inconnue, comme l'est d'ailleurs celle de toutes les réticulo-endothélioses. Les observations cliniques et pathologiques correspondant à un processus inflammatoire, certains auteurs ont pensé qu'il s'agissait d'une infection probablement due à un virus. Les résultats obtenus dans certains cas par des antibiotiques à large spectre semblent soutenir cette thèse. D'autres, se basant sur l'image microscopique sont en faveur d'une origine néoplasique.

Tableau clinique et diagnostic

Le début de l'affection est généralement insidieux. Souvent, il accompagne ou suit de près un processus infectieux, celui des voies respiratoires supérieures le plus fréquemment. Le patient, traité pour une affection courante qui ne cède pas au traitement usuel, est envoyé en clinique. A l'examen, on note trois symptômes principaux dans les cas typiques:

1. Splénomégalie et hépatomégalie indolore,

2. Lymphadénopathie généralisée indolore,

3. Manifestations cutanées.

Occasionnellement on trouve des tuméfactions molles sur des zones d'atteinte osseuse, particulièrement sur la voûte cranienne. CHARDIN (11) a rapporté un cas dont le symptôme initial était une tuméfaction rétro-auriculaire bilatérale qui a fini par emporter la mastoïde.

Dans les publications récentes, une grande importance est attachée aux manifestations cutanées qui peuvent précéder les autres symptômes (4, 9, 12, 16). Il s'agit de taches érythémateuses, de pétéchies ou de papules, mais l'éruption maculaire est la plus caractéristique. Les macules peuvent être assez foncées pour qu'on les prenne pour des pétéchies mais elles disparaissent à la vitropression. Dans d'autres cas, elles sont petites et pâles à centre squameux qui leur donne une apparence lisse et jaunâtre. L'éruption peut faire penser à un eczéma séborrhéique par sa localisation à la limite du cuir chevelu, au cou et à la région inguinale. Il peut aussi y avoir des pétéchies véritables. Les éruptions les plus typiques s'observent chez les jeunes.

L'analyse du sang révèle d'habitude une anémie progressive normochrome ou hypochrome; elle ne réagit que peu aux transfusions et les antianémiques ne l'améliorent que de façon transitoire. La leucocytose varie de 1.000 (19) à 26.000 (1).

A part une augmentation variable des monocytes qui peuvent présenter des formes atypiques, la formule leucocytaire est normale. Le taux du cholestérol sanguin est généralement normal et on n'observe que rarement des signes de dysfonction hépatique. Un cas avec ictère a cependant été décrit dans les Case Records of the Massachusetts General Hospital (8) ainsi qu'un cas avec protéines sériques à 5 gr/100 cc. (19).

L'examen de la moëlle osseuse permet l'observation directe du système réticulo-endothélial et constitue une méthode de diagnostic d'importance non négligeable. La radiographie du squelette donnera souvent des images semblables à celles de la maladie de Hand-Schuller-Christian sans que les lésions soient aussi étendues. C'est le crâne qui est le plus fréquemment atteint, cependant les côtes, les vertèbres, les grands os longs et le bassin ne sont pas toujours épargnés.

Les lésions craniennes sont solitaires ou multiples

et apparaissent comme des pertes de substance prenant toute l'épaisseur de l'os. Leurs contours ronds, ovalaires ou polycycliques, à bords nets, paraissent découpés à l'emporte-pièce. Bien que la voûte cranienne soit la localisation la plus commune, les autres os du crâne peuvent aussi être atteints. On ne constate généralement pas de fibrose de l'os adjacent ou d'autres signes de remaniement osseux.

Les lésions des os longs sont plus variées et moins caractéristiques. Elles sont habituellement situées au niveau de la métaphyse mais n'importe quelle partie de la diaphyse peut être atteinte. Les localisations épiphysaires sont rares. Les petites lésions se présentent comme des lacunes rondes ou ovalaires dans la profondeur de l'os. Les lésions plus grandes peuvent atteindre la corticale.

Les atteintes vertébrales peuvent se manifester par un tassement du corps vertébral et les côtes peuvent montrer des élargissements localisés.

Les poumons peuvent présenter, particulièrement dans les cas aigus, une infiltration non spécifique parenchymateuse diffuse ou périhilaire, telle qu'on la voit dans les pneumoconioses ou la tuberculose miliaire. Une infiltration histiocytaire étendue peut être la cause d'une fibrose considérable des poumons qui entraîne une hypertrophie du coeur droit avec décompensation subséquente. La radiographie peut montrer enfin un aspect en "mailles de filet" des poumons et des épanchements pleuraux. (Références radiologiques: 3, 19, 25, 26, 27).

Le diagnostic pourra se faire par la présence simultanée des symptômes cliniques et radiologiques que nous venons de décrire; les cas atypiques ne sont cependant pas rares. Un diagnostic définitif ne pourra être établi qu'après examen histopathologique des différents organes.

<u>Pathologie</u> (7, 10, 19, 26)

L'image histopathologique de base est la même pour tous les organes atteints: il s'agit d'une prolifération histocytaire qui est responsable du tableau macroscopique. Les cellules sont grandes, pouvant atteindre de 30 à 50 μ, à limites nettes. Le cytoplasme abondant, éosinophile, est granulaire ou vacuolaire. Parfois on observe une disposition syncytiale. Ce n'est qu'occasionnellement que le cytoplasme contient des gouttelettes lipidiques provenant probablement de la phagocytose des graisses libérées dans les régions nécrotiques. Fait assez caractéristique: les

cellules n'ont qu'un seul noyau qui est volumineux, pâle, d'aspect vésiculaire, ovoïde ou réniforme. Généralement excentrique il ressemble de façon frappante aux noyaux des monocytes du sang. Les cellules plus primitives, prohistiocytes et réticulocytes contiennent un nucléole très éosinophile. Les mitoses sont rares, excepté dans les cas à évolution rapide. Des cellules géantes sont souvent présentes; certaines d'entre elles ressemblent à s'y méprendre aux cellules décrites par Sternberg et Reed dans la maladie de Hodgkin; d'autres sont multinucléées et peuvent posséder plus de 50 noyaux. Les cellules contiennent de temps à autre des inclusions de pigments ferriques ou d'hématies entières. Il n'est pas impossible que cette phagocytose accélère l'anémie. On observe une certaine production réticulaire et collagène et par endroits les fibrilles réticulaires se groupent en fibres plus grosses qui peuvent séparer les histiocytes les uns des autres. Ces fibres semblent se développer à partir du conjonctif adventitiel.

Une infiltration inflammatoire à prédominance éosinophile n'est pas rare.

L'hyperplasie histiocytaire atteint avant tout, les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, la moëlle osseuse, les poumons, thymus et la peau.

Les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés, de consistance normale ou molle. Leur couleur varie du gris clair au rouge foncé. La tranche de section a une apparence granulaire et peut présenter des zones nécrotiques ou hémorragiques. Microscopiquement, la prolifération histiocytaire médullaire a plus ou moins détruit l'architecture normale du ganglion. Les ganglions profonds ne sont pas plus épargnés que les superficiels.

La rate peut atteindre dix fois sa grandeur habituelle, bien que sa forme et sa consistance restent normales. La section montre de petits nodules d'un gris jaunâtre. Histologiquement, on constate une diminution numérique importante ou une disparition complète des follicules lymphoïdes. La prolifération siège dans la pulpe rouge et l'architecture normale de l'organe est complètement bouleversée.

Le foie aussi est augmenté de volume. Sa forme et sa consistance sont normales. La tranche de section peut présenter les mêmes nodules que la rate. Histologiquement la prolifération peut siéger dans les sinusoïdes mais elle occupe de préférence les espaces portes.

Au niveau de la moëlle osseuse, les trabécules sont

détruits par endroits, bien qu'on puisse observer dans d'autres cas des infiltrations histiocytaires diffuses qui laissent le tissu osseux intact.

Les poumons sont généralement lourds et humides et présentent une pneumonie plus ou moins diffuse. Un emphysème bulleux donne quelquefois lieu à un pneumothorax spontané avec ses complications usuelles. La dilatation des bronches due à leur atteinte pariétale n'est pas rare. Les images radiologiques en "mailles de filet" correspondent à des formations cystiques résultant de la nécrose des tissus anormaux avec formation subséquente de cavités. Dans certains cas les lésions pulmonaires sont fibrosées.

Microscopiquement, la prolifération est le plus fréquemment interstitielle. Des amas nodulaires de cellules peuvent donner un aspect miliaire à la radiographie. Un épanchement pleural peut se faire, même en l'absence de localisations pleurales; le liquide contiendra les cellules caractéristiques.

Diagnostic différentiel

Pour les lésions cutanées, le diagnostic différentiel se pose avec l'eczéma, l'eczéma séborrhéique et les dyscrasies sanguines. Ces dernières seront éliminées par les examens biologiques; le diagnostic d'eczéma sera écarté par la persistance des lésions malgré le traitement et par l'hépato-splénomégalie concommitante.

Les atteintes des viscères peuvent suggérer une leucémie, une granulie, un Hodgkin, une maladie de Nieman-Pick, une maladie de Gaucher, un ictère hémolytique familial ou une histoplasmose. Les examens du sang et la ponction sternale préciseront le diagnostic de leucémie. L'état général, la découverte du BK, les tests à la tuberculine indiqueront la tuberculose. Le diagnostic du Hodgkin sera certain après biopsie ganglionnaire ainsi que celui des dyslipoïdoses dans lesquels on peut trouver encore des atteintes du système nerveux central.

L'absence de jaunisse, les analyses du sang et l'anamnèse, élimineront l'ictère hémolytique familial.

D'après BATSON et collaborateurs (4, 12), l'histoplasmose disséminée imite parfaitement la maladie de Letterer-Siwe en sorte que le diagnostic différentiel n'est possible que par l'identification de l'agent causal ou par le test à l'histoplasmine.

L'image radiologique "en mailles de filet" peut évoquer une mucoviscidose (SYNDROME DE FANCONI-ANDERSOEN), mais dans ce dernier on trouvera toujours des signes d'une fibrose pancréatique.

Comme nous l'avons dit plus haut, les lésions ostéolytiques peuvent faire penser à un Hand-Schuller-Christian. Il manquera cependant le tableau classique du diabète insipide avec exophtalmie; il existe pourtant des cas atypiques: la maladie de Hand-Schuller-Christian peut en effet avoir une évolution rapide dans laquelle se voient des lésions comparables à celles de la maladie de Letterer-Siwe.

Traitement et pronostic

L'étiologie de la maladie n'étant pas connue, un traitement causal n'entre pas en ligne de compte,

Des rémissions et des guérisons mêmes définitives ont été obtenues par la pénicilline et les antibiotiques à large spectre, la radiothérapie, la cortisone et l'ACTH. L'efficacité de ces trois dernières thérapeutiques est sans doute due à leur action anti-inflammatoire. (2, 5, 17, 23, 24).

CLEMENT affirme que la splénectomie est sans effet sur le cours de la maladie (13) mais deux cas ont été rapportés dans lesquels la splénectomie aurait amené une guérison apparente (2, 4).

Le pronostic est d'autant plus sombre que le début de l'affection est plus précoce, la mort survenant dans la plupart des cas en quelques semaines à quelques années.

Un cas de guérison spontanée apparente a été signalé (23) et sept cas auraient été guéris par les traitements mentionnés plus haut (2, 4, 5, 17, 24). L'affection peut encore devenir chronique et finir par présenter un tableau clinique en tous points semblable à celui de la maladie de Hand-Schuller-Christian.

CAS PERSONNEL

Michèle M. née à Lima (Pérou) le 23.10.1952 comme premier enfant d'un père suisse et d'une mère américaine. Dans les antécédents maternels on note des cas d'anémie et d'ictère avec lithiase biliaire. Du côté paternel, un frère du père meurt à l'âge de neuf ans d'une maladie non définie; plusieurs cas de tuberculose ont été signalés dans la famille. La mère a souffert d'une mononucléose infectieuse cinq ans avant son premier accouchement. Un deuxième épisode de mononucléose a été suspecté pendant sa grossesse. En 1953, avortement spontané au 6e mois d'une 2ème grossesse. L'autopsie du foetus ne montre rien de particulier.

Deux autres enfants naissent en 1953 et 1957. Rien d'anormal n'a été observé ni pendant ces grossesses ni après; le Kahn et le Mazzini, notamment, étaient négatifs.

L'enfant qui nous occupe, naquit à terme en présentation céphalique avec un poids de 4.530 gr. L'accouchement fut assez laborieux au passage de l'abdomen qui était quelque peu volumineux. L'examen, quelques heures après la naissance, révéla un oedème généralisé modéré et une hépato-splénomégalie. L'examen du sang permit d'exclure une incompatibilité immunologique. En voici les résultats: érythrocytes: 5.800.000, hémoglobine: 19,14 gr.; leucocytes: 45.200 dont 28% de lymphocytes, 9% de monocytes, 53% de segmentés, 2% d'éosinophiles, 13% d'érythrocytes nucléés et 3% de leucoblastes.

Le deuxième jour, l'hémoglobine tombe à 17 gr. et les globules blancs à 24.700 avec une augmentation relative des neutrophiles et des monocytes. Un ictère physiologique modéré se déclare le deuxième jour et persiste pendant 10 jours.

A l'âge de 6 semaines, le nourrisson présente deux

petits ganglions inguinaux à gauche, une tachycardie modérée avec un léger souffle systolique apical. Le foie et la rate ont encore un peu augmenté de volume. La formule sanguine montre 4.050.000 érythrocytes (hémoglobine: 13,25 gr), 39.000 leucocytes (73% de lymphocytes, 4% de monocytes, 19% de neutrophiles, 2% d'éosinophiles, 2% de basophiles, 1% d'hématies nucléées et 5% de leucoblastes). L'examen de l'urine est négatif mais son poids spécifique est de 1,006.

A l'âge de 8 semaines, un examen hématologique complet donne les résultats suivants:

> Formule sanguine: GR: 4.460.000 Hgb.: 13,2 gr GB: 60.600 segmentés: 20%, non segmentés: 3%; lymphoc.: 44%, monoc.: 21%, éosinoph.: 6%, basoph.: 3%.
> Les éléments monocytaires varient en forme et en morphologie nucléaire avec de-ci, de-là quelques nucléoles. Les leucoblastes semblent être des lymphoblastes mais ne ressemblent pas aux éléments typiques de la leucémie aiguë.
>
> Moëlle: Il s'agit d'une moëlle hyperplasique dans laquelle prédominent les éléments leucocytaires. Ce qui frappe, c'est la forte proportion des cellules de type lymphatique et une augmentation nette des éléments histiocytaires du genre monocyte.
> Les érythroblastes normaux sont relativement rares.

L'hématologiste arriva à la conclusion qu'une leucémie ne pouvait être exclue, bien que la formule sanguine ne fût pas typique.

Deux autres analyses du sang faites à une semaine d'intervalle, montrèrent une chute des GR à 2.940.000, de l'hémoglobine à 8,41 gr et des GB à 30.900. Notons que la sérologie était négative et que le test de Paul et Bunnel donnait un titre de 1/16, La radiographie du squelette ne montrait aucun signe d'atteinte osseuse. Le dernier examen de l'enfant pratiqué au Pérou montrait un accroissement de l'adénopathie inguinale et une accentuation de la splénomégalie.

Par la suite, la famille s'installe en Californie. L'examen de l'enfant à l'âge de trois mois révèle une rate atteignant 4 à 5 fois le volume normal, un foie ferme dépassant le rebord costal de 2 à 3 travers de doigt et une lymphadénopathie superficielle. La peau présente un bronzage anormal, une petite tuméfaction pigmentée, quelques petites zones de coloration foncée et plusieurs taches café-au-lait. Les GB sont à 65.000 avec des

éléments immatures, particulièrement dans la série polynucléaire. Les GR sont à 3.240.000 et l'hémoglobine à 11,1 gr. On note une diminution de la résistance globulaire. Les thrombocytes sont normaux.

La moëlle présente une hyperplasie généralisée. On pense pour la première fois à une réticulo-endothéliose du type Letterer-Siwe plutôt qu'à une leucémie.

A l'âge de quatre mois une petite tumeur de la grosseur d'une petite châtaigne apparaît sur le cuir chevelu de la région occipitale. Elle est traitée par des rayons X. On procède par la suite à une splénectomie pour éliminer une zone de destruction érythrocytaire éventuelle. L'examen histologique de la rate et d'une biopsie du foie pratiquée par la même occasion, montre une prolifération réticulé-endothéliale rendant possible le diagnostic de maladie de Letterer-Siwe. On ne conserve plus grand espoir de sauver l'enfant. Cependant, depuis lors et jusqu'à l'âge de trois ans et quelques mois, l'enfant semble grandir normalement. On ne signale que deux atteintes de méningite pneumococciques sans séquelles à l'âge de 7 mois et de 13 mois. Pendant cette période la leucocytose varie entre 100.000 et 23.000 montrant des éléments plus ou moins immatures; puis la leucocytose et le taux d'hémoglobine se normalisent. L'examen de l'enfant à l'âge de 2 ans et 7 mois met en évidence quelques nouvelles taches pigmentées en même temps que la disparition de quelques lésions plus anciennes. Le bronzage général a diminué d'intensité. Le foie a repris un volume normal; cependant la petite tumeur occipitale a augmenté de volume.

A Genève, l'enfant commence à souffrir, à l'âge de 3 ans et 7 mois de coliques récurrentes avec selles décolorées. La thérapeutique usuelle reste sans effet. Son abdomen commence à augmenter de volume, ses paupières et ses jambes s'oedématisent progressivement, son état général se détériore. L'Ultracortène amène une amélioration transitoire, mais le traitement doit être interrompu à cause de l'augmentation de l'oedème. On essaye la terramycine et la chlorpromazine sans grand résultat. Les analyses du sang pratiquées pendant cette période montrent un taux d'hémoglobine variant entre 75 et 80%; GR: 4.500.000 en moyenne; GB: 25.000; on observe en outre une certaine leucopénie et un nombre anormalement élevé de monocytes dont certains montrent des formes atypiques. Il n'y a pas de bactéries pathogènes dans les selles. Les protéines sanguines sont basses (3 gr/100 cc) avec une inversion du rapport A/G. L'électrophorèse montre la répartition suivante:

Albumines: 40%; Globulines: 60% (α_1: 7,6%, α_2: 17,1%, β : 16,1%, γ : 19,1%)

Enfin, la ponction sternale confirme le diagnostic de réticulo-endothéliose non lipidique.

Trois semaines avant son entrée à la Clinique Infantile, l'enfant commence à tousser et a de la peine à respirer; les vomissements et la diarrhée reprennent et l'oedème s'étend. Un traitement à la terramycine est institué et l'on pratique une transfusion de 150 cc de sang qui provoque une réaction fébrile avec hémoglobinurie. Devant l'aggravation des troubles respiratoires, l'enfant est transférée à la Clinique Infantile avec le diagnostic de pneumonie.

A l'examen d'entrée, on est en présence d'une fillette de 4 ans, à psychisme normal; la taille et le poids sont légèrement insuffisants. La tête semble légèrement disproportionnée, la peau présente un bronzage généralisé, des taches couleur café-au-lait un peu partout et des taches d'une pigmentation plus foncée aux tibias et sur le dos.

On palpe une tumeur de la grosseur d'une mandarine dans la région occipitale. L'abdomen est distendu; le foie est ferme, insensible et dépasse le rebord costal de quatre travers de doigt. L'enfant souffre d'une dyspnée intense. La scopie du thorax montre une infiltration granulo-réticulaire des poumons avec un épanchement pleural montant jusqu'au 2/3 de la plage pulmonaire à droite et au tiers de la plage pulmonaire gauche.

La silhouette cardiaque est globalement agrandie. Voici les résultats des divers examens spéciaux:

Sang: Hémoglobine: 78%; GB: 31.000; Neutrophiles: 80%, Monocytes: 8,5%, monocytes atypiques: 4,5%; lymphocytes: 4,5%. V.S. 2/4; temps de coagulation et de saignement normaux; protéines totales:4,2 gr avec inversion du rapport A/G. Electrophorèse: Albumines: 32,1, Globulines totales: 67,9% (:8,4%, $_2$: 22,4%, : 15,0%, : 21,1%).

Foie: Les épreuves fonctionnelles sont normales. La ponction-biopsie montre un parenchyme normal, quelques réticulocytes normaux et des monocytes atypiques, identiques à ceux trouvés dans le liquide d'épanchement pleural.

E.C.G.: Fibrillation auriculaire; block de branche droite; hypertrophie ventriculaire droite.
Pas de signe d'épanchement péricardique.

Le traitement consiste en des ponctions pleurales répétées - seul moyen pour soulager l'enfant - en l'administration d'antibiotiques, d'analeptiques, de cardiotoniques et d'Utracortène et en transfusions de plasma et de protéines. Cependant, l'enfant devient de plus en plus cachectique, l'épanchement pleural augmente et l'hypoprotidémie s'accentue. L'évolution mène inexorablement à la mort - probablement due à une insuffisance cardiaque aiguë - qui survient le 37ème jour après l'entrée de l'enfant en clinique. Pendant l'hospitalisation, la leucocytose avait varié de 31.000 à 66.000 avec lymphopénie persistante et monocytose à éléments atypiques.

PROCES-VERBAL DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Status Général

Fillette de 4 ans, mesurant 100 cm, pesant 14 kg, dont l'état de nutrition est médiocre. Les téguments et les muqueuses sont pâles; absence de cyanose et d'oedème périphérique. Lésions croûteuses aux deux genoux et d'autres lésions très petites (tête d'épingle), maculo-papuleuses, prétibiales bilatérales, multiples. Leur taille est un peu irrégulière et les plus grandes mesurent 1-2mm. de diamètre. Elles sont centrées d'un petit point brunâtre. Traces de ponctions multiples. Cicatrice para-ombilicale gauche de 10 cm., souple. Pas de décubitus.

Pupilles rondes, égales, en position moyenne; sclérotiques s.p. Un peu de liquide brunâtre s'écoule du nez. Dentition de lait (4 x 5). Langue et muqueuses pâles. Tête volumineuse présentant une petite tumeur occipitale molle, mal délimitée, paramédiane droite. Pas d'adénopathie palpable. Pas de déformation squelettique, rigidité installée, lividités discrètes, mobiles, aux parties déclives.

Abdomen

Abdomen ballonné, pannicule adipeux peu pigmenté, de quelques mm. d'épaisseur. Musculature rose, pâle, moyennement développée. Les séreuses sont lisses à l'inspection. 250 cc.d'ascite trouble, blanchâtre, contenant des flocons blancs. Appendice grèle de 6 cm de long, perméable jusqu'à la pointe. Pas d'adhérences péritonéales. Anses intestinales modérément dilatées, non injectées. Le foie dépasse le rebord costal de 2 travers de doigt. La vessie n'est pas visible. Le diaphragme atteint la 4ème côte d.d.c.

La muqueuse des intestins est pâle. Le contenu intestinal est liquide, verdâtre avec des débris alimentaires incomplètement digérés. Le gros intestin est s.p. La rate est absente. On trouve à sa place quelques plages et cordons fibreux formant des adhérences peu importantes avec les organes voisins. L'estomac est dilaté, sa muqueuse est pâle, sans pertes de substance. Contenu liquide brunâtre abondant, contenant des débris alimentaires non digérés. Le duodenum est légèrement dilaté, sans perte de substance. L'ampoule de Vater est perméable. Le pancréas est de taille normale, bien lobulé, blanchâtre. A la face inférieure de l'extrémité de sa queue, dans le tissu cicatriciel post-splénectomique, on trouve une

rate accessoire, de la taille d'une cerise, assez flasque, dont la surface de section gris-rouge est parcourue de tractus fibreux. Les surrénales pèsent 5 g., elles sont de taille normale, la médullaire est conservée, le cortex, assez riche en lipides, est d'épaisseur régulière.

Le foie est gros, il pèse 810 g. (contre environ 500 g. poids normal). La face inférieure du lobe droit est parcourue de cicatrices peu profondes, irrégulières et multiples à fond nacré. Par ailleurs, la surface est lisse. A la coupe, le parenchyme est diffusément jaunâtre, pâle; il s'écoule un peu de sang à la pression. La structure lobulaire semble conservée. La vésicule biliaire est remplie de bile vert foncé, filante. La paroi de l'organe est souple et non-épaissie, la muqueuse s.p., imprégnée de bile, Les voies biliaires sont perméables et de calibre normal.

Les reins pèsent 105 g. Leur taille est normale, la surface présente une lobulation foetale accentuée. Le cortex est régulier de 4 mm. d'épaisseur sans altérations pathologiques macroscopiquement visibles. La médullaire est pâle, comme les bassinets. Les uretères sont perméables et de calibre normal. La vessie est petite, sa muqueuse pâle, non-épaissie. Un ganglion paravésical est agrandi, homogène, sa tranche de section est hémorragique. Les paquets ganglionnaires mésentériques et para-aortiques ne sont pas confluents. La tranche de section est blanchâtre, homogène, à peine humide. Les ganglions médiastinaux sont un peu plus gros, présentant le même aspect. Les organes génitaux internes et le rectum sont normaux.

Status Thoracique

Le médiastin est assez pauvre en graisse très claire, et contient un coeur volumineux. Sternum et côtes s.p. Le liquide pleural (150 cc à gauche, 100 cc à droite) est laiteux et contient des petites membranes jaunâtres. (Aspect identique à celui du liquide d'ascite). Il n'y a pas de liquide péricardique. Le coeur pèse 110 gr. (contre 70 gr. poids normal). Sa pointe est formée par le VG. Toutes les cavités sont modérément dilatées. La tricuspide admet 2 doigts, la mitrale 1 doigt. Les valvules semi-lunaires sont suffisantes et ne présentent pas d'altération pathologique, pas plus que l'endocarde qui est lisse et non-épaissi. Le foramen ovale est largement perméable (1,5 cm. de diamètre) mais il n'y a pas d'autres malformations associées et le canal artériel est oblitéré, il n'en reste qu'un petit ligament fibreux. Le myocarde mesure 6 mm. au niveau du VG, 2mm. au niveau du VD. Il est hypertrophique, mais ne présente ni lésion, ni fibrose. Les artères coronaires

sont perméables et s.p. L'épicarde contient peu de graisse, et la séreuse est lisse.

Les poumons pèsent 150 gr. pour le gauche et 140 gr. pour le droit. Il y a quelques petits dépôts fibrineux aux deux bases où la plèvre est dépolie. Le parenchyme est oedémateux, mais le liquide spumeux qui s'écoule de la tranche de section à la pression, n'est pas très abondant. L'aspect et la consistance des deux poumons est homogène. Il y a une stase modérée des bases et une adhérence pleurale antéro-supérieure gauche. Les artères et les bronches sont de calibre normal d.d.c. Les bronches présentent une muqueuse légèrement enflammée et contient un peu de liquide spumeux.

Status cranio-cérébral

La tumeur occipitale est entièrement composée de graisse jaune pâle sans fibrose visible à l'oeil nu. La calotte sous-jacente ne présente pas de lésions. La calotte est mince, les tables sont bien visibles; hématopoièse active. La dure-mère n'est pas adhérente, et elle n'est pas épaissie. Les sinus sont libres et ne contiennent qu'un peu de sang liquide. La base du crâne est s.p. L'hypophyse est d'aspect habituel et pèse 0,30 gr.

Le cerveau pèse 1300 gr. Les circonvolutions sont nombreuses et la consistance est assez ferme. Les méninges de la convexité sont un peu troubles. Tous les nerfs craniens sont présents. Il y a un kyste méningé au trou de Luschka à droite. Il n'y a pas d'atrophie cérébrale ni ponto-olivaire visible. Sur la face interne toutes les commissures sont présentes. Ependyme réticulé sur le septum, mais pas sur le 3ème ventricule. L'Hypothalamus est ferme, normal.

Les autres organes

Langue, pharynx, oesophage s.p. La thyroïde est de taille normale et s.p. Le thymus est petit, il pèse 15 gr. et sa surface est lisse. La tranche de section est blanchâtre, molle, et s.p. L'aorte est de calibre régulier, parfaitement lisse.

La colonne vertébrale est droite, les disques et les corps sont s.p. La moelle osseuse est rouge, homogène et ne présente pas d'infiltrats pathologiques macroscopiquement visibles.

HISTOLOGIE:

Rate accessoire

La structure est assez bien conservée. L'organe est parcouru de grosses travées fibreuses dans lesquelles se voient des éléments pancréatiques exocrines, il en est également bordé d'une côte. Près de ce bord pancréatique, on note la présence d'une zone régulièrement pigmentée, il s'agit probablement d'une ancienne hémorragie. Les pigments sont en partie verdâtres, amorphes, disposés en paquets, et en partie composés de grains agglomérés brunâtres intra- et extra- cellulaires. On y reconnaît en outre des corps calcaires du volume double ou triple de celui des cellules réticulaires. Les corpuscules de Malpighi sont tantôt pleins, tantôt à bords calcaires irréguliers et à centre clair. A cette zone fait suite un parenchyme présentant une hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux sans formations nodulaires. Les sinus sont généralement petits avec une fibrose assez fine mais généralisée de leur paroi, et ces sinus contiennent des polynucléaires en grande quantité. Dans une des grosses travées fibreuses mentionnées ci-dessus, on trouve à côté d'éléments pancréatiques, des amas inflammatoires à cellules rondes (lymphocytes et quelques plasmocytes et histiocytes). Les follicules lymphatiques sont pour la plupart effacés; leurs bords sont fibrosés, les centres et le parenchyme présentent une prolifération réticulaire modérée. La strucutre vasculaire de la pulpe ne paraît pas modifiée. Par endroits en périphérie, les sinus sont agrandis, mais fibrosés et les parties juxta-capsulaires, dans les régions pigmentées montrent une fibrose plus abondante, effaçant les sinus et contenant un peu de collagène.

Foie

La structure de l'organe est conservée. La stase dilate les sinus, elle est particulièrement marquée sous la capsule. Cette dernière est épaissie à certains endroits où se manifeste une rétraction cicatricielle par une fibrose encore assez cellulaire pénétrant en profondeur. Cette fibrose contient une multidude de vaisseaux dilatés et une infiltration généralement discrète de lymphocytes auxquels se mêlent quelques monocytes et polynucléaires. Les espaces de Kiernan sont élargis et fibrosés. Par endroit on voit une discrète prolifération des canalicules biliaires. La fibrose des espaces de Kiernan pénètre parfois entre les lobules où elle est infiltrée de cellules inflammatoires du type lympho-plasmocytaire. On y voit également des histiocytes et des polynucléaires. On observe des formations miliaires multiples de même taille,

arrondies, siégeant n'importe où dans les lobules, en général à quelque distance des espaces-porte et des veines centrolobulaires. Ces foyers circonscrits sont presque entièrement composés de polynucléaires; on n'y reconnaît que de rares histiocytes et des cellules hépatiques atrophiées. Périfibrose occasionnelle des veines centrolobulaires. La coloration de van Gieson révèle une grande richesse en collagène dans les zones de fibrose signalées (sous-capsulaire, Kiernan et supralobulaire).

Ganglions mésentériques

La structure est complètement effacée avec suppression des follicules. L'aspect homogène est interrompu par-ci, par-là par des cicatrices peu cellulaires contenant des vaisseaux sanguins dilatés. Il y a une périsclérose ganglionnaire. Les sinus périphériques sont encore reconnaissables; leurs parois sont épaissies. Au centre du ganglion, les sinus sont mal visibles. Il y a partout une hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux n'aboutissant cependant nulle part à des formations nodulaires. Il y a une grande richesse en polynucléaires. Un peu d'infiltration histiolymphocytaire avec une discrète prolifération fibroblastique dans la graisse périganglionnaire. Les petits vaisseaux sanguins du ganglion présentent également une périfibrose.

Un des ganglions mésentériques montre en plus des lésions décrites ci-dessus, avec hyperplasie réticulo-endothéliale et un catarrhe sinusal. Il y a une importante stase sanguine. Un autre ganglion attenant à l'intestin grèle, ce dernier sans caractère pathologique, montre un effacement de sa structure par une prolifération réticulaire plus discrète et un catarrhe sinusal très riche en polynucléaires. Il y a une périsclérose vasculaire et une infiltration histio-monocytaire du mésentère.

Poumons:

Les trois prélèvements montrent les mêmes images: une stase assez intense du parenchyme dont les alvéoles contiennent de nombreuses cellules alvéolaires desquamées chargées d'hémosidérine. Infiltrats diffus histio-monocytaires interstitiels, parfois nodulaires mais mal délimités, auxquels se mêlent de nombreux polynucléaires que l'on voit aussi dans la lumière des alvéoles; il n'y a pas d'images broncho-pneumoniques. Les parois alvéolaires sont par endroits fibrosées, épaissies. Quelques formations nodulaires histio-monocytaires riches en leucocytes sous la plèvre pénétrant cette dernière en y provoquant de petites nécroses. Les nécroses

et les cellules inflammatoires ont détruit tout le tissu conjonctif et la plèvre du voisinage, assez épaissie et fibrosée avec de nombreux petits vaisseaux dilatés, est recouverte d'un mince film de fibrine, signant également la pleurésie.

Diaphragme:

Musculature sans particularités; la séreuse péritonéale montre les mêmes nécroses par infiltration histio-monocytaire riche en leucocytes que la plèvre. Péritonite avec un peu de fibrine recouvrant la séreuse.

Coeur:

Les deux ventricules ne montrent pas de lésions dignes d'être mentionnées.

Amygdales:

Pas de lésions semblables à celles des autres organes lymphoïdes, mais une atrophie modérée du tissu lymphoïde avec fibrose en profondeur.

Reins:

Pas de lésions sauf à certains endroits un épaississement net des membranes basales glomérulaires.

Moelle costale:

Complète transformation par hyperplasie réticulo-endothéliale intense. On voit pourtant un certain nombre de cellules-souche apparemment normales, en particulier des mégacaryocytes.

Peau prétibiale:

Papilles dermiques conservées, derme assez épaissi, ne renfermant pas d'infiltrats du type décrit. Annexes s.p.

Cuir chevelu:

Idem. Quelques petits tractus fibreux parcourent la graisse hypodermique abondante, lipomateuse. Pas de lésions de réticulo-endothéliose.

Cerveau:

Aucune lésion visible, tant cellulaire que conjonc-

tive, vasculaire ou inflammatoire.

Diagnostic anatomo-pathologique définitif:

1. Réticulo-endothéliose histio-monocytaire riche en polynucléaires, à évolution prolongée (lésions cicatricielles nombreuses):

a) hyperplasie réticulo-endothéliale de la moelle (contrôlée dans une côte);

b) lésions diffuses d'une rate accessoire et des ganglions contrôlés; status après splénectomie;

c) foie ficelé avec de nombreux foyers miliaires riches en polynucléaires;

d) atteinte pulmonaire interstitielle diffuse avec pleurésie bilatérale.

2. Hypertrophie du ventricule gauche et dilatation globale modérée, avec persistance large du trou de Botal (1,5 cmm).

3. Stase chronique pulmonaire et fibrose septale diffuse.

(Le professeur Letterer ayant examiné les coupes histologiques, exclut une maladie de Letterer-Siwe pour les raisons suivantes: absence de lésions nodulaires dans la rate accessoire et dans d'autres organes; absence de lésions cutanées histologiques aux endroits suspects; grande richesse en polynucléaires).

D I S C U S S I O N

La classification nosologique de notre cas n'est pas aisée. De la description classique de la maladie de Letterer-Siwe nous retrouvons les similitudes suivantes:

a. Image histiopathologique de base d'une réticulose histio-monocytaire non lipidique;

b. Le caractère disséminé des lésions spléniques, hépatiques, lymphadénopathiques, médullaires, pulmonaires et pleurales;

c. L'âge du patient et le caractère non familial et non héréditaire de l'affection.

d. L'anémie.

e. L'évolution fatale.

D'autre part, ce qui différencie notre cas de la maladie de Letterer-Siwe sont les traits suivants:

a. L'assez longue durée de l'affection;

b. Absence de lésions cutanées typiques;

c. La leucocytose élevée (jusqu'à 100.000)

d. Absence de lésions nodulaires et multitude des polynucléaires observés dans les préparations histologiques.

e. Absence de lésions osseuses macroscopiques.

La tumeur cu cuir chevelu est une caractéristique particulière de notre cas. CHARDIN rapporte une lésion similaire qui a fini par détruire l'os sous-jacent (11). Il est possible que

l'irradiation à laquelle on avait soumis la tumeur de notre petite malade à l'âge de quatre mois a rendu inactive une lésion qui aurait pu présenter éventuellement la même évolution.

Au point de vue clinique, c'est l'absence des lésions cutanées qui différencienle plus notre cas de la maladie de Letterer-Siwe, bien qu'atypique pour les raisons que nous avons mentionnées ci-dessus.

Le problème qui se pose donc à nous est de savoir si l'on peut forcer notre cas atypique à de nombreux égards dans un des cadres nosologiques existants ou le décrire séparément quitte à augmenter les descriptions particulières qui rendent la classification des réticulo-endothélioses si difficile.

Cependant, en parcourant la littérature, on constate que la tendance actuelle est de rechercher une synthèse entre les différents groupes des réticulo-endothélioses non lipidiques. En effet, les publications récentes tendent de plus en plus à mettre en évidence une relation étroite entre les maladies de Letterer-Siwe, de Hand-Schuller-Christian et le granulome éosinophile, que la plupart des auteurs considèrent maintenant comme des manifestations variées ayant à leur base la même affection fondamentale du système réticulo-endothélial. La distinction résiderait surtout dans l'évolution: celle de la maladie de Letterer-Siwe serait la plus aiguë et rapide, celle du granulome éosinophile la plus lente et bénigne; la maladie de Hand-Schuller-Christian occuperait une position intermédiaire. De nombreux cas sont extrêmement difficiles à classer sous une entité définie et les types intermédiaires sont très fréquents. Ne rapporte-t-on pas un cas qui présentait simultanément des lésions cutanées du type Letterer-Siwe, un granulome éosinophile de la rate et des cellules spumeuses dans le tissu sous-cutané (26) ?

En 1940 déjà, WALLGREN établissait un lien entre les maladies de Letterer-Siwe et de Hand-Schuller-Christian (32). Ayant observé que les cellules spumeuses ne se voient que dans les cas qui durent au moins trois mois, il arrivait à la conclusion que les dépôts lipidiques dans le S.R.E. ne constituaient qu'un phénomène accessoire dans la maladie de Hand-Schüller-Christian. La maladie de Letterer-Siwe serait, d'après cet auteur, une forme de maladie de Hand-Schüller-Christian dont l'évolution rapide empêcherait l'apparition des dépôts lipidiques. Il ne s'agit donc pas d'une xanthomatose primaire.

En 1941, FARBER émit une opinion analogue concernant le granulome éosinophile (16). Depuis, de nombreux auteurs se

sont rangés à cet avis (18, 20, 31, 28), et une excellente mise au point en a été faite par LICHTENSTEIN en 1953 (22). Cet auteur insiste sur le fait que beaucoup de cas atypiques peuvent se ranger dans l'une ou l'autre des trois catégories classiques au cours de leur propre évolution. Il propose le terme d'Histiocytose X pour désigner l'ensemble de ces maladies à même étiologie inconnue.

Cependant, SIWE maintient que les trois maladies sont bien distinctes (30), la prolifération histiocytaire appartenant uniquement à la maladie de Letterer-Siwe et les dépôts de lipides caractérisant le processus chronique de la maladie de Hand-Schuller-Christian. Quant au granulome éosinophile, il s'agirait d'un processus localisé bien distinct des deux autres.

En se basant sur l'opinion actuelle de la plupart des auteurs, nous classifions notre cas comme un de ces cas intermédiaires et nous proposons de l'appeler un cas de Histiocytose X d'après Lichtenstein.

CONCLUSION

A propos d'un cas pris à l'origine pour un Letterer-Siwe, nous avons revu la littérature sur les réticuloses histio-monocytaires non lipidiques et nous en avons tiré une description clinique et pathologique de la maladie de Letterer-Siwe.

Nous avons insisté dans notre discussion sur l'opinion actuelle de la plupart des auteurs, qui considèrent que la maladie de Letterer-Siwe, le granulome éosinophile et la maladie de Hand-Schuller-Christian font partie d'un groupe d'affections, ayant à sa base le même processus pathologique, les cas atypiques étant considérés comme cas intermédiaires. SIWE n'entre pas dans ces vues (30).

Les caractéristiques de notre cas, soit la longue durée de l'affection, l'absence de lésions cutanées typiques, la leucocytose atteignent 100.000, l'absence de lésions osseuses macroscopiques, l'absence de lésions nodulaires et enfin les riches infiltrations leucocytaires visibles sur les coupes, ne permettent pas de le classer dans la maladie de Letterer-Siwe.

Nous avons donc l'impression qu'il s'agit là d'un de ces cas intermédiaires qu'on pourrait ranger de façon fort satisfaisante dans l'Histiocytose X décrite par LICHTENSTEIN (22), quitte à modifier notre conception avec le temps, dans la mesure où des notions nouvelles permettront de déterminer des cadres nosologiques plus étroits. Une systématisation par trop poussée nous paraît, en effet, d'autant plus aléatoire que l'étiologie de ce groupe d'affections est inconnue.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABT A.F., DENENHOLZ E.J. Letterer-Siwe's Disease. Am. J. of D. of Child. 51, 499-522, 1936.

2. ARONSON R.P., LAND M.B. Streptomycin in Letterer-Siwe's Disease. Lancet 260, 889-890, 1951.

3. BARTER G.A., CORRIDON J.P., MAGNER J.W. Letterer-Siwe's Disease. British J. Tub. 49, 139-141, 1955.

4. BATSON R., SHAPIRO J., CHRISTIE A., RILEY H. Acute Nonlipid Disseminated Reticuloendotheliosis. Am. J. of D. of Child. 90, 323-342, 1955.

5. BIERMAN, LAMAN J.T., DOD K.S., KELLY K.M., MILLER E.R., SHIMKIN M.B. Non-lipoid Reticuloendotheliosis in Identical Twins. Proc. Roy. Soc. Med. 46, 278, 1953.

6. BORISSOWA A. Beitrage sur Kenntniss der Bantischen Krankheit und Splenomegalien. Virchows Arch. 172, 108-158, 1903. (cité de CAZAL P. (10)).

7. BOYD W. Text Book of Pathology. Philadelphia, Lea and Febiger, Sixth Edition, 739-740, 1953.

8. Case Records of the Mass. Gen. Hosp. New Eng. J. of Med. 236, 392, 1942.

9. Case Records of the Mass. Gen. Hosp. New Eng. J. of Med. 252, 630-634, 1955.

10. CAZAL P. La Réticulose Histiomonocytaire. Masson et Cie. Paris, 1946.

11. CHARDIN. Maladie de Letterer-Siwe à début Mastoïdien. Ann. Oto-laryng. 72, 339-341, 1955.

12. CHRISTIE A., BATSON R., SHAPIRO J., RILEY H., LAUGHMILLER R., STAHLMANN M. Acute Disseminated Reticuloendotheliosis. Acta Paed. 43, Suppl. 100, 65-76, Oct. 1954.

13. CLEMENT R. Maladie de Letterer-Siwe et Reticulo-histiocytoses Aiguës. Presse Med. 62, 762-763, 1954.

14. DALE M., SCHULZ., HAMILTON G.B., NAY L.B. Non-lipoid Reticuloendotheliosis in Adults. Arch. Path. 63, 1957.

15. DENNIS J.W., ROSAHN P.D. The Primary Reticuloendothelial Granulomas with Report of an Atypical Case of Letterer-Siwe's Disease. Am. J. Path. 27, 627-653, 1951.

16. FABER. The Nature of Solitary or Eosinophilic Granuloma of Bone. Am. J. Path. 17, 625, 1941.

17. FISHER. Multiple Lesions of Bone in Letterer-Siwe's Disease. J. Bone and Joint Surgery 35 A. 445, 1953.

18. FREUND M., RIPPS M.L. Hand-Schuller-Christian's Disease. A case in Which Lymphadenophaty was a Prominent Factor. Am. J. of D. in Child. 61, 759, 1941.

19. HARVARD E., RATHER L.J., FABER H.K. Non Lipoid Reticuloendotheliosis. Pediatrics 3, 474-495, 1950.

20. JAFFE H.L., LICHTENSTEIN L. Eosinophilic Granuloma of Bone. J.A.M.A. 135, 935-936, 1947.

21. LETTERER E. Aleukamische Retikulose. Frankfurt. Ztsch. Path. 30, 377, 1924. (cité par HARWARD, RATHER, FABER. (19).

22. LICHTENSTEIN L. Histiocytosis X. Arch. Path. 53, 84, 1953.

23. LIGHTWOOD R., TIZARD J.P. Recovery from Acute Infections Non-lipoid Reticuloendotheliosis. Acta Paed. 43, Suppl. 100, 454-468, Oct. 1954.

24. MONCUFF A.A., COX P.J.N. Letterer-Siwe's Disease Controlled by Cortisone. Proc. Roy. Soc. Med. 46, 278, 1953.

25. NELSON R., STOFER R. Acute Reticuloendotheliosis. Am. J. of D. of Child. 83, 475-480, 1952.

26. Proc. Roy. Soc. Med. Discussion on Eosinophilic Granuloma, Letterer-Siwe's Disease and Hand-Schuller-Christian's Disease. 48, 711-720, 1955.

27. SANTE L.R. Principles of Roentgenlogical Interpretation. Ann Arbor, Michigan. Edward Brothers Inc. 137-138, 1955.

28. SCHAFER E.L. Non-lipoid Reticuloendotheliosis. Am. J. Path. 25, 49, 1949.

29. SIWE S.A. Die Reticuloendotheliose ein neus Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. Ztchr. Kinder. 55, 212, 1933. (cité par ABT, DENENHOLZ (1)).

30. SIWE S.A. The Reticuloendotheliosis in Children. Advances in Ped. Interscience Publisher Inc. New York. Vol. 4, 117, 1949.

31. THANNHAUSER S.J. Eosinophilic Granuloma of Bone. J.A.M.A. 134, 1437-1438, 1947.

32. WALLGREN A. Systemic Reticuloendothelial Granuloma; Nonlipoid Reticuloendotheliosis and Schuller-Christian's Disease. Am. J. of D. of Child. 60, 471, 1940.
